

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭62-246370

⑫ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)10月27日

A 61 L 15/01

6779-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 創傷被覆材

⑮ 特 願 昭61-89584

⑯ 出 願 昭61(1986)4月18日

⑰ 発 明 者	塩 谷	信 幸	横浜市中区山手町241-5
⑱ 発 明 者	黒 柳	能 光	八王子市桐田町1222の1 八王子はざま住宅511号
⑲ 発 明 者	黄 金 井	康 巳	厚木市七沢769
⑳ 発 明 者	宮 田	暉 夫	東京都新宿区下落合3-6-29, 314号
㉑ 出 願 人	株 式 会 社	高 研	東京都新宿区下落合3丁目5-18
㉒ 代 理 人	弁 理 士	田 中 宏	

#### 明 細 書

##### 1. 発明の名称

創傷被覆材

##### 2. 特許請求の範囲

1. 中間層としてシリコンガーゼ又はナイロンメッシュを介在させた組織親和性の優れたポリ-α-アミノ酸と局所抗菌剤との混和物からなる微孔性膜または該膜の少なくとも一方の面に必要に応じアテロコラーゲン又はフィブリンノーゲンの層を積層したことからなる創傷被覆材

2. 微孔性膜が創傷に当接する一方の面から該膜の他方の面に向って、その孔径が減少するようなスポンジ構造体である特許請求の範囲第1項記載の創傷被覆材

##### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は火傷、外傷或は創傷などの治療を目的とした被覆材に関し、特に創傷面の細菌による感染防止、体液の漏出防止をはかった早期治癒を示す被覆材に関する。

(従来の技術)

従来より火傷、外傷或は創傷などによる広範囲の皮膚欠損傷の治療に使用する種種の被覆材が開発されて来ているが、これらの被覆材を大別すると次の3つに分類される。すなわち、

(1) 同種分層皮膚片、異種皮膚片、ヒト羊膜などの組織片

(2) コラーゲン膜(不織布)、フィブリン膜などの再構成生体材料

(3) シリコン膜とナイロン織物の二層構造体に代表される合成高分子材料

しかして、(1)の組織片は不感蒸泄の制御と体液の漏出の防止については優れているが免疫学的には拒絶反応が強く、短期間の被覆しかできず、(2)の再構成生体材料としては安定供給可能なコラーゲンが主として使用され、これは酵素処理により抗原性を低減できるが生体内での分解吸収が早いために長時間の被覆には適さず、また(3)の合成高分子材料は生体内では非分解吸収性であるため、抗原性が低く安定供給でき細菌も可能であ

特開昭62-246370 (2)

るが、生体との親和性が一般に低いという欠点を有する。この欠点を補うために構造上種種の工夫がなされているが、現在多く使用されている形態としては織物やスポンジ構造体の片面に細菌の侵入を阻止するためにシリコン膜を貼布したものである。この構造体は患部からの浸出液を吸収しフィブリンを形成することによって一次生体密着を生じ、それに続く繊維芽細胞や毛細血管の侵入によって二次生体密着が可能となり、被覆材と創面との強固な密着が生ずる。しかし、シリコン膜は膜下に体液中のタンパク質が堆積し、そのため既に創傷面に存在する細菌の繁殖源となる危険性が大きく、これが為には熱傷創の治療が却って妨げられるという欠点を有している。現在、このような感染対策としては局所抗菌剤含有クリーム又は軟膏を創面に塗る方法がとられているが、外部からの細菌を遮断する各種の創傷被覆材を使用した場合、このようなタイプの局所抗菌剤の使用は余り有効ではなかった。

(発明が解決しようとする問題点)

によって創傷面からの浸出液の吸収と組織の侵入を可能にし、他方、外部からの細菌の侵入を遮断することができるのである。

本発明で使用する組織親和性の優れたポリ- $\alpha$ -アミノ酸とはポリ(γ-ベンジル-L-グルタメート)(PBLG)、ポリ(L-ロイシン)、コポリ(L-リジン-L-ロイシン)、コポリ(L-リジン-L-グルタミン酸)等であり、また局所抗菌剤としてはスルファジアジン銀、スルファジアジン亜鉛、スルファジアジンセリウム、硝酸銀、ゲンタマイシン等がある。そして、本発明では上記の組織親和性の優れたポリ- $\alpha$ -アミノ酸100部に対し、局所抗菌剤50~100部添加し、この混合物より被覆材を作成するのである。

本発明の創傷被覆材はポリ- $\alpha$ -アミノ酸溶液に所定量の抗菌剤を添加した溶液を予めシリコンガーゼ又はナイロンメッシュを収容した容器に注入し、しかる後急冷しこれを凍結真空乾燥によりシート状スポンジを形成するのである。しかして、凍結真空乾燥によりシート状スポンジを形成する

本発明者らは従来の皮膚欠損傷治療用被覆材の欠点を改善し特に従来品における細菌による感染防止の点について種種検討した結果、本発明を完成したもので、本発明の目的は局所抗菌剤を塗放することによって創傷面の細菌による感染を防止し体液の漏出を防ぎ早期治療をもたらす創傷被覆材を提供するものである。

(問題点を解決するための手段)

すなわち、本発明は中間層としてシリコンガーゼ又はナイロンメッシュを介在させた組織親和性の優れたポリ- $\alpha$ -アミノ酸と局所抗菌剤の混合物よりなる微孔性膜または該膜の少なくとも一方の面に必要に応じてアテロコラーゲン又はフィブリンノーゲンの層を積層したことからなる創傷被覆材であって、微孔性膜とは孔径20~100 $\mu$ mの空孔を連続気泡を有する厚さ3mm程度のスポンジ構造体であって、空孔の形状は創傷面側より膜の他方の面に移行するにしたがってその径を減少するように調整し、膜表面層は均一膜構造を呈することが好ましく、このような形状にすること

と容器の底部に接する層は孔径が極めて小さい均一構造に近いが反対側、すなわち空気に接する側は孔径20~100 $\mu$ mの微孔を有する層となる。

本発明に係る創傷被覆材において中間に介在させたシリコンガーゼ又はナイロンメッシュは該被覆材に機械的強度を附与するだけではなく、深在性II度熱傷とIII度熱傷の治療の一定期間創面を被覆保護したのち、スポンジ層を剥離するためにも重要な役割を示すのである。

また、本発明に係る創傷被覆材にあつては創傷に接する面にアテロコラーゲン又はフィブリンノーゲンの層を積層しておくことが好ましく、かかる層を有することにより初期生体密着を促進し、被覆材と創面の間に浸出液の貯留を阻止し、治療促進効果を奏するのであり、積層手段としては予めアテロコラーゲンのスポンジ層を設けた上に前記の方法により被覆材を形成するか、或は被覆材の表面にフィブリンノーゲンの溶液を塗布成層し凍結乾燥するのである。コラーゲンは繊維芽細胞に対して優れた接着性と、増殖性を示す材料であるため、

特開昭62-246370 (3)

被覆材の創面接着層にコラーゲンを塗布することにより、生体密着と創傷治療効果を示す。一方、フィブリノーゲンは血液凝固タンパクであり、スロンビンの作用でフィブリンを形成する。フィブリンは、線維芽細胞に対してきわめて優れた接着性と増殖性を示す。それ故、被覆材の創面接着層にフィブリノーゲンを塗布することにより、止血効果を示すと同時に優れた生体密着と創傷治療効果を示す。

本発明に係る創傷被覆材を図示すると第1図のようになり、1は被覆材の表面、2は創傷面側を示し、3はシリコンガーゼ又はナイロンメッシュを示す。

ところで、本発明に係る創傷被覆材の抗菌剤は創傷面における細菌を死滅させ、以後、外部からの細菌の侵入による感染を阻止することを目的とするのであるが、この目的を達成するためには一定速度で微量の抗菌剤が放出されることが望ましいのである。一般に薬剤と高分子材料とからなる複合体の場合には高分子材料が親水性であると基

材が膨潤することにより薬剤が容易に放出され長時間にわたって薬剤の徐放が望めず、また高分子材料が疎水性であっても複合体がフィルム状であるとフィルム表面に存在する薬剤の結晶領域から容易に薬剤が放出され、生じた空孔によってフィルム内部の薬剤も容易に放出されるため放出速度はコントロールすることが難しいのであるが、本発明のように基材がポリ- $\alpha$ -アミノ酸で疎水性であり、しかも複合体が微孔性スポンジ構造体であるためにスポンジ内での液体の循環が著しく制限され長期にわたっての薬剤の放出が可能となるのであって、本発明の創傷被覆材からの薬剤の放出について、薬剤としてスルファジアジン銀を使用し生理食塩水中で調べた結果、約1ヶ月にわたってほぼ一定速度で放出されることが見出された。

次に実施例を以て本発明を具体的に説明する。

#### 実施例 1.

スルファジアジン銀200mgを混合したポリ( $\gamma$ -ベンジル-L-グルタメート)(PBLG)のジオキサン溶液(濃度0.5g/dl)30mlを10cm

$\times 15$ cmのアルミ製容器に注入し、さらにPBLGのジオキサン溶液(濃度0.5g/dl)30mlを注入する。この際、あらかじめアルミ製容器にシリコンガーゼあるいはナイロンメッシュを底から1mmの高さになるようにアルミわくを用いて張っておく。ポリマー溶液を-80℃で急冷し、凍結真空乾燥によりシート状スポンジを作成する。以上の方法で作成した創傷被覆材はガス滅菌して遮光保存する。

#### 実施例 2.

ポリ(L-ロイシン)のベンゼン重合溶液(濃度0.5g/dl)30mlを10cm $\times 15$ cmのアルミ製容器に注入し、さらにスルファジアジン銀200mgを混合したポリ(L-ロイシン)のベンゼン重合溶液(濃度0.5g/dl)30mlを注入する。ポリマー溶液は室温でゲル状となるため70℃に加熱して均一ポリマー溶液として注入する。この際、あらかじめアルミ製容器にシリコンガーゼあるいはナイロンメッシュを底から1mmの高さになるようにアルミわくを用いて張っておく。室温でポリ

マー溶液をゲル化した後、約50℃の温風でポリマーゲルの表面のみ乾燥する。ベンゼンの蒸発によりゲル内のポリマー濃度を高めた後、-20℃で凍結し、凍結真空乾燥によりシート状スポンジを作成する。以上の方法で作成した創傷被覆材はガス滅菌して遮光保存する。

#### 実施例 3.

牛皮由来のコラーゲンをペプシン処理して調整したアテロコラーゲンの水溶液(濃度0.5g/dl, PH4)40mlを10cm $\times 15$ cmのアルミ製容器に注入し、-30℃で凍結し凍結真空乾燥によりシート状スポンジを作成する。この際、あらかじめアルミ製容器にシリコンガーゼあるいはナイロンメッシュを底から1mmの高さになるようにアルミわくを用いて張っておく。得られたコラーゲンスポンジを5%ヘキサメチレンジイソシアネートを含むメタノール中、室温で1時間浸漬し、分子間架橋を導入する。反応後、メタノールで十分洗浄し、風乾する。次に上述のアルミ製容器内においてスルファジアジン銀200mgを混合したポ

特開昭62-246370 (4)

リ(L-ロイシン)のベンゼン重合溶液(濃度0.5 g/dl)20 mlを70℃に加熱してコラーゲンのスポンジ上へ注入する。室温でポリマーをゲル化した後、30℃で1時間放置する。ベンゼンの蒸発によりゲル内のポリマー濃度を高めた後、-20℃で凍結し、凍結真空乾燥によりシート状スポンジを作成する。以上の方法で作成した創傷被覆材はガス滅菌して遮光保存する。

#### 実施例 4.

実施例1および実施例2の方法で作成した創傷被覆材の層2の表面に生体由来のポリペプチドであるフィブリノーゲンを以下の方法で塗布する。疎水性ポリ-α-アミノ酸よりなる創傷被覆材をエタノールに30分間浸漬した後、滅菌蒸留水で洗浄する。含水した被覆材の層2の表面にヒトフィブリノーゲン水溶液(濃度1 g/dl)10 mlを塗布し、-20℃で急冷し、凍結乾燥させ、無菌室で数時間、紫外線照射し5℃で遮光保存する。

各実施例で得た創傷被覆材の使用方法について述べる。

実施例1及び2で作成した被覆材は使用する際にエタノール中に数分間浸漬した後、生理食塩水でリンスしてそのまま創傷面に貼付する。ポリ-α-アミノ酸のスポンジ体は疎水性のためアルコール処理により容易に含水率を高めることができ創傷面にフィットしやすくなる。実施例3及び4で作成した被覆材はそのまま創傷面にあてて使用する。創傷のうち、浅在性Ⅱ度熱傷の治療の場合は表皮形成完了時に被覆材は脱離し、他方、深在性Ⅱ度熱傷及びⅢ度熱傷の治療の場合は一定期間被覆保護した後、自家植皮するが、このとき中間シリコンガーゼ或はナイロンメッシュと一緒に剥離することができる。その際新生組織内に一部創傷被覆材の基材が残留するが、ポリペプチド系材料、すなわちポリ-α-アミノ酸、アテロコラーゲン、或はフィブリノーゲンであるため組織内で分解吸収される。

#### (効果)

以上、述べた本発明の創傷被覆材について、その特徴を列挙すると次のようになる。

①空孔サイズを連続的に変化させた特殊構造体膜により水蒸気の通過による不感蒸泄のコントロールと外部からの細菌の侵入を遮断する。

②局所抗菌剤の徐放により創傷面に存在する細菌の繁殖を阻止する。

③創傷面に接する層を多孔性にするにより強固な生体密着を可能にし浸出液の貯留を阻止する。

④細胞との親和性の優れた材料すなわちコラーゲンやフィブリノーゲンを使用することにより創傷治癒を促進させる。

⑤シリコンガーゼあるいはナイロンメッシュを組み入れることにより一定期間創傷面を被覆保護した後、剥離を容易にする。剥離の際、再生した組織内に残留する基材は生体内で分解吸収される。

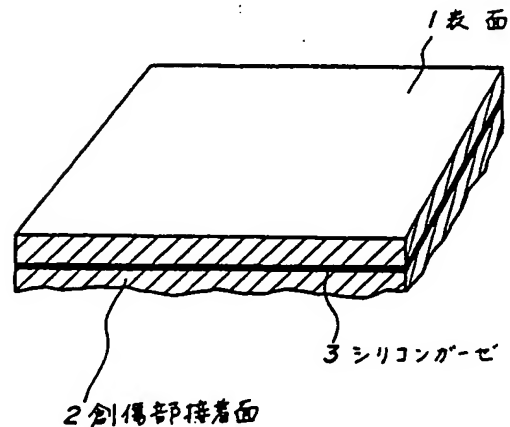
#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の創傷被覆材の説明図である。

1…表面、 2…創傷部接着面、

3…シリコンガーゼ

出願人 株式会社 高 研



第 1 図